

Caracterización clínico-epidemiológica del Neuroblastoma en el lactante. Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. 2014-2016

Hernández Martínez, María Carla¹
García Rivero, Alexis Alejandro²
Martínez Villares, Ana Rosa³

¹ Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, La Habana, Cuba, mariacarladez1996@gmail.com

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, La Habana, Cuba, alexisag@infomed.sld.cu

³ Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, La Habana, Cuba, anarosamtnet@infomed.sld.cu

Resumen: Introducción: El Neuroblastoma es uno de los tumores sólidos malignos, de origen ectodérmico, de localización extracranial, más común durante la infancia, y en el que la edad es uno de los factores pronósticos más importantes.

Objetivo: Caracterizar en cuanto a variables clínicas y epidemiológicas a los lactantes con lesiones tumorales de tipo Neuroblastoma.

Diseño Metodológico: Se realizó un estudio observacional descriptivo- transversal. El Universo estuvo constituido por los 25 pacientes ingresados con diagnóstico de Neuroblastoma en el Servicio de Cirugía Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” en el período desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016.

Resultados y Discusión: Se observó un ligero predominio del sexo femenino con un 60%, siendo más frecuentes las edades a partir de los 7 meses con un 52%. En cuanto a la localización del tumor, las glándulas suprarrenales resultaron ser las más afectadas en un 40% de los casos, seguido por la paravertebral de localización abdominal con un 32%. La mayoría de los pacientes se presentaron con más de un síntoma o signo, siendo el de mayor frecuencia la masa tumoral palpable en el 72%, seguido de la fiebre en el 24%.

Conclusiones: Los lactantes diagnosticados con Neuroblastoma presentaron buen pronóstico. El sexo femenino resultó el predominante, con mayor frecuencia en el rango de edad comprendido entre los 7 y 12 meses. A pesar que la cirugía fue la responsable de la mayor parte de las complicaciones presentadas el índice de mortalidad fue bajo.

Palabras clave: Neuroblastoma, Lactante, Cáncer, Pediatría.

I. INTRODUCCIÓN

El Neuroblastoma es uno de los tumores sólidos malignos, de origen ectodérmico, de localización extracranial, más común durante la infancia, y en el que la edad es uno de los factores pronósticos más importantes. (1-5)

Se reconoce a Marchand por advertir, en 1891, la similitud de las células presentes en este tipo de tumor y las del sistema nervioso simpático. A principios del siglo XX, en 1910, el nombre de Neuroblastoma fue propuesto por James Homer Wright. En 1916, William Barlett, logró la primera extirpación exitosa en un niño que sobrevivió por 15 años. En 1927, en una revisión de 10 años, Cushing y Worbach reportaron como una variedad con mayor grado de maduración el ganglioneuroblastoma. (3)

Colms y Dresser, en 1927, usaron radioterapia como tratamiento del Neuroblastoma sin éxito, igualmente se comenzó la terapia con agentes citotóxicos, sin resultados. En 1934 Blacklack comunica en Glasgow que el Neuroblastoma es la cuarta más común de las enfermedades malignas en niños. En 1955, Koop recomienda “cirugía radical” para el paciente con este tipo de tumor lo que conduce a mejores resultados. No fue hasta 1964 que en Berlín fue postulado por primera vez el origen del Neuroblastoma por Virchow. En ese mismo año, James y colaboradores, en el St. Jude Children’s Hospital, parecen tener pequeños efectos en la sobrevivencia de estos pacientes con la utilización de quimioterapia. (3)

Esta lesión tumoral puede asentar en cualquier sitio donde exista tejido derivado de la cresta neural, que se origina de las células primordiales que migran desde las capas que forman el cordón espinal en desarrollo. Estos tumores se localizan en más del 50% de los casos en la glándula suprarrenal y en menor proporción en el cuello, mediastino posterior, ganglios retroperitoneales paraespinales, y órganos pélvicos de Zuckerkandl. (1, 2, 6)

El Neuroblastoma constituye la neoplasia maligna intrabdominal más comúnmente diagnosticada en recién nacidos y la más frecuente en menores de un año. (7)

Este tumor presenta una incidencia aproximada de 1 por cada 7 500 a 10 000 niños. (1) El mismo representa el 10% de todos los casos diagnosticados con lesiones tumorales y el 15% de las muertes por cáncer. En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 700 casos nuevos anuales y de estos el 40% son diagnosticados alrededor del primer año de edad. El mismo se presenta con una incidencia mayor en varones que en hembras con una proporción de 1,2:1,0. (1)

En Cuba este tipo de tumor es el segundo más frecuente en menores de un año, con una incidencia de 55 por cada 1000000, solo superado por las leucemias. (8)

Según las bases de datos consultadas no existen estudios en La Habana sobre Neuroblastoma en lactantes, es por ello que se realizó la presente investigación teniendo como **objetivo**: Caracterizar en cuanto a variables clínicas y epidemiológicas a los lactantes con lesiones tumorales de tipo Neuroblastoma en el Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”.

II. MATERIAL Y MÉTODO

Contexto y Clasificación del Estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo-transversal en el Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016.

Universo y Muestra

El Universo estuvo determinado por los 25 pacientes ingresados con diagnóstico de Neuroblastoma en el período desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con edad de hasta un año de edad cumplido de ambos sexos.
- Ingreso con diagnóstico de lesión neoplásica tipo neuroblastoma.
- Pacientes con lesiones localizadas en tórax y/o en abdomen.
- Pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico

Criterios de Exclusión:

- Insuficiencia de datos en los Expedientes Clínicos.

Parámetros Éticos:

Durante la investigación se observaron y cuidaron rigurosamente los criterios éticos y bioéticos establecidos para este tipo de estudio. La presente investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación y el Consejo Científico del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. Se solicitó el consentimiento informado a las autoridades administrativas para la revisión de los expedientes clínicos

Procesamiento:

Se determinaron las variables necesarias para dar salida a los objetivos y se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes que formaron el universo en estudio, vertiéndose los datos en un modelo de recolección de datos. Con los datos obtenidos de cada variable se confeccionó una base datos en el paquete estadístico Libre Office 4.0 y Microsoft Office

III. RESULTADOS

Tabla # 1: Distribución de pacientes según edad y sexo.

Edad	Femenino	%	Masculino	%	Total	%
0-6 meses	6	40	6	60	12	48
7-12 meses	9	60	4	40	13	52
Total	15	60	10	40	25	100

Fuente: Historias Clínicas.

Tabla # 2: Distribución de pacientes según la localización primaria de la lesión tumoral.

Localización	Total	%
Suprarrenales	10	40
Paravertebral Abdominal	8	32
Ganglios Cervicales	3	12
Paravertebral Torácico	2	8
Toraco-abdominal	1	4
Excavación Pélvica	1	4

Total	25	100
-------	----	-----

Fuente: Historias Clínicas.

Tabla # 3: Distribución de pacientes según síntomas y signos presentados al diagnóstico de la enfermedad.

Síntomas y Signos	Total	%
Masa Tumoral Palpable	18	72
Síndrome Febril	6	24
Dificultad Motora	4	16
Anemia	3	12
Diagnóstico Prenatal	2	8
Síntomas Compresivos	2	8
(disfagia, dificultad para orinar)		
Dolor Abdominal	2	8
Síntomas Respiratorios	2	8
Diarreas	1	4
Alteraciones de los genitales	1	4
Irritabilidad	1	4
Sepsis Urinaria a repetición	1	4
Vómitos	1	4
Hallazgo Incidental	1	4

Fuente: Historias Clínicas.

Tabla # 4: Distribución de pacientes según la edad y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Edad	Estadíos				Total
	I	II	III	IV	
0-6 meses	7	2	1	2	12
7-12 meses	3	1	3	6	13
Total	10	3	4	8	25

Fuente: Historias Clínicas.

Tabla # 5: Distribución de los pacientes según vía de acceso utilizada para el diagnóstico histológico utilizado y estadio de la enfermedad en el momento del mismo.

Método Diagnóstico	Total	%	Estadíos
--------------------	-------	---	----------

			I	II	III	IV
BAAF	16	56	8	0	2	6
Exéresis Quirúrgica	9	44	2	3	2	2
Total	25	100	10	3	4	8

Fuente: Historias Clínicas.

Tabla # 6: Distribución de pacientes según la edad y la vía de acceso para el diagnóstico definitivo.

Edad	BAAF	%	Exéresis Quirúrgica	%	Total	%
0-6 meses	6	37.5	6	66.7	12	48
7-12 meses	10	62.5	3	33.3	13	52
Total	16	56	9	44	25	100

Fuente: Historias Clínicas.

Tabla # 7: Distribución de pacientes según estadio de la enfermedad y la amplitud de resección quirúrgica realizada.

Estadio	Resecable				Irreseccable	%
	Total	%	Parcial	%		
I	10	55.5	0	0	0	0
II	2	11.1	1	25	0	0
III	3	16.7	0	0	1	33.3
IV-S	3	16.7	3	75	2	66.7
Total	18	72	4	16	3	12

Fuente: Historias Clínicas.

Tabla # 8: Distribución de pacientes según las complicaciones presentadas.

Complicaciones	Asociadas a		
	Enfermedad	Cirugía	PQT
Esplenomegalia	x	-	-
Hemotórax	-	x	-
Oclusión Intestinal	-	x	-
Sepsis en la Herida Quirúrgica	-	x	-
Derrame Pleural	-	x	-
Sepsis Respiratoria	-	-	x
Hemiparesia de Miembro Inferior Izquierdo	-	x	-

Lesión del VII par craneal	-	x	-
Coagulación Intravascular Diseminada	-	x	-
Total	1	7	1

Leyenda: PQT: poli quimioterapia.

Tabla # 9: Distribución de pacientes fallecidos según el estadio de la enfermedad.

Estadio	Total de fallecidos	%
I	1	25
II	0	0
III	0	0
IV	3	75
Total	4	16

Fuente: Historias Clínicas.

A. Discusión

El Neuroblastoma es un tumor embrionario que evoluciona a partir de las células de la cresta neural. Esta neoplasia puede originarse en cualquier sitio del sistema nervioso simpático incluyendo el cerebro, la región cervical, el mediastino posterior, ganglios simpáticos para-aórticos, la pelvis y la médula de la glándula suprarrenal. Es el segundo tumor sólido más común en la niñez. (10,11)

Está descrito que el Neuroblastoma es ligeramente más común en los varones que en las mujeres en una relación 1.2: 1 (6, 12), lo que se ha corroborado en estudios como el publicado por Stones y cols (13), en el cual el 53.5% de los casos corresponde al sexo masculino, contrapuesto a lo observado en esta investigación donde el sexo femenino resultó el predominante en un 60%. Dicho resultado puede estar vinculado a la serie utilizada para este estudio, ya que no fueron estudiados todos los casos, por no ser objeto de estudio. Sin embargo, otros estudios como el realizado por Tan y cols (14), presentan resultados similares a esta investigación donde un 51% estuvo compuesto por féminas, al igual que en la investigación realizada por Morosini y cols. (15)

En cuanto a la edad, no se encontraron estudios que pudiera ayudar a un mejor entendimiento del ligero predominio de pacientes a partir de los 7 meses de edad, por lo que se plantea que, dada la historia natural de la enfermedad, la diferencia entre los meses durante el primer año solo depende del momento del diagnóstico de dicha afección a partir de la presencia de síntomas en los infantes. Debido a que en muchas ocasiones estos pacientes cursan de manera asintomática se plantea que el hallazgo de una masa abdominal palpable tiene una probabilidad del 80% de corresponder a un Neuroblastoma. (16)

Con el color de la piel, igualmente se ha expuesto en la literatura que existe un predominio en personas de origen caucásico (17), variable demográfica no tomada en cuenta en esta investigación dado a la alta mezcla interracial existente en Cuba, por lo que la presentación de dicha enfermedad está muy generalizada tanto en los llamados blancos, mestizos o negros en el país, en proporciones equivalente.

La localización del Neuroblastoma cobra gran importancia en el diagnóstico y ulterior tratamiento del mismo. Durante esta investigación se observó, como se ha descrito en varios textos que fueron las glán-

dulas suprarrenales las más afectadas (40%). En el estudio realizado con Tan y cols (14), se aprecia que de un total de 43 pacientes incluidos, en el 72.1% de los casos las adrenales fueron las más afectadas, seguidos de un 9.3% con afección en el mediastino.

Asimismo De Ioris et al. (18), presentó que en el 71% de los casos las glándulas suprarrenales eran el sitio de localización de dicha afección, seguidos de las cadenas paravertebrales retroperitoneales y torácicas, con un 21% y 8% respectivamente, lo que coincide con los obtenidos en esta investigación. En su estudio Carrillo y col (16), exponen que el Neuroblastoma se origina en la médula de la glándula suprarrenal, seguido de la cadena ganglionar paravertebral del mediastino posterior y abdomen, y que además constituye la neoplasia maligna abdominal más común en el período neonatal.

Ciertamente, tal como expresa el doctor Flores y cols (19), los signos y síntomas reflejan la localización de la enfermedad primaria, regional y metastásica, por lo que cuando se originan en el abdomen, por ejemplo, hay malestar general, masa abdominal palpable, fija y dura, y pueden presentarse síntomas de compresión renal, de la vejiga, el intestino y otros órganos.

En adición a la anterior afirmación, Carrillo y cols (16) mencionan que la mayoría de los pacientes durante la etapa neonatal son asintomáticos y son diagnosticados durante exámenes de rutina, siendo la masa abdominal palpable el signo que fundamentalmente lleve a la sospecha de la existencia de Neuroblastoma, lo que coincide con este estudio donde la masa abdominal es el signo primario predominante en el 72% de los casos. Asimismo del Pozo (20) en un estudio de un total de 12 pacientes, 8 presentaron como signo inicial la masa abdominal palpable, planteando que en 3 de los casos que el diagnóstico fue demorado debido a que pueden existir períodos en los que el paciente se encuentre asintomático.

El diagnóstico cobra vital importancia para el tratamiento y evolución de la enfermedad, y para un diagnóstico positivo de Neuroblastoma están establecidos diversos criterios entre los que se encuentran el diagnóstico anatomopatológico, el cual es imprescindible para un diagnóstico definitivo (21). En la serie estudiada resultó que en el 56% de los pacientes la BAAF resultó ser la vía de acceso para la obtención de la muestra para el diagnóstico histológico.

Existen pocas bibliografías que hacen referencia a dicho aspecto, siendo el del Castel y cols (21) uno de los pocos, el cual en un estudio publicado con un total de 346 pacientes, 102 casos fueron sometidos a cirugía como recurso para un diagnóstico inicial y definitivo, utilizándose la BAAF en solo 6 casos, lo que se piensa que se deba, en este caso, a que el mismo fue realizado en períodos de tiempo correspondientes al siglo pasado (1995).

Dichos resultados no contrastan con los mostrados en este estudio, en el que con el advenimiento de mejoras en los equipos imagenológicos y el entrenamiento adecuado de los profesionales han hecho que la BAAF sea una técnica invasiva de acceso mínimo cada vez más utilizada, sobre todo en aquellos pacientes con estadíos avanzados donde la cirugía debe ser planificada para realizar en el momento adecuado. Sin embargo el realizado por Liu et al (22), en un total de 21 pacientes en estadíos III y IV, la BAAF fue la vía utilizada para el diagnóstico definitivo.

Esto fácilmente se aprecia al observar que los pacientes en los que predominan los estadíos tempranos de la enfermedad (0-6 meses) la cirugía se utilizó tanto para diagnóstico definitivo como para tratamiento de primera línea, ya que en los mismos la resección se facilita al ser lesiones circunscritas a un órgano o zona determinada. Lo que se comporta de manera similar en los estudios de Castel y Murphy (23), en el que los pacientes con estadío I y II, fueron sometidos a cirugía exéretica como primera línea de tratamiento, ya que según su tesis los casos en estadíos I y II pueden ser tratados solo con cirugía.

El tratamiento del Neuroblastoma varía grandemente según el estadio y las características clínicas que presente el tumor, por lo que la cirugía juega un rol importante para todas los estadios de esta enfermedad, aunque este se mantenga controversial en las etapas avanzadas de la misma como tratamiento de primera línea (22, 23), ya que en estas etapas, la lesión suele estar extendida a tejidos vecinos y estructuras vasculares retroperitoneales importantes, donde el average de resecciones completas es bajo (66.7-79%) (22).

En cuanto a los resultados presentados en la resección de la lesión tumoral de este estudio, al 72% de los pacientes se le pudo realizar una exéresis completa. Iguales cifras muestra el estudio de Koivusalo y cols (23), en el cual de un total de 85 pacientes, en 72 casos (85%) se realizó una resección completa de la lesión tumoral. Similares resultados presenta Tajiri (24), en un estudio realizado con 82 pacientes menores de 12 meses, en los que se realizó una resección total en 97%. Igualmente Liu (22) y Morosini (15) presentan altos porcentajes de resecciones completas de estas lesiones.

En este estudio se evidenció un 36% de complicaciones, siendo el 24% asociada a la cirugía, dato relativamente alto a lo presentado en otras series como la de Castel (21) con un 12.3% de complicaciones quirúrgicas entre las que se encuentran la obstrucción intestinal y la sepsis, también observadas en la presente investigación. Sin embargo la literatura reporta que las complicaciones derivas de la intervención multidisciplinaria de esta enfermedad oscila entre un 15 a un 30% (25-28); además la cifra presentada en este informe puede estar dada por la serie en estudio.

El Neuroblastoma es una de las enfermedades oncológicas que se manifiesta con una clínica heterogénea, con un comportamiento que puede ir desde la regresión espontánea a la progresión maligna resistente a los tratamientos multimodales más agresivos. Durante esta investigación se obtuvo un 16% de mortalidad, ninguna de ellas por el tratamiento quirúrgico sino por progresión propia de la enfermedad. Hasta la fecha de concluida esta investigación se presentó una sobrevida de un 84% sin recaídas, lo que habría que confirmar con estudios que presenten períodos de tiempos más amplios y sea la sobrevida parte de sus objetivos. Cifras similares en cuanto a la mortalidad presentan Liu y Morosini con 23.8% y 18.8% respectivamente. La mayoría de los trabajos revisados durante esta investigación presentaban una sobrevida sin recaída de más del 70% (14, 15, 21, 22), en contraste con la hallada en este trabajo.

IV. CONCLUSIONES

El Neuroblastoma es uno de los tumores malignos extracraneales más comunes durante la infancia que presenta buen pronóstico en los menores de 1 año.

El sexo femenino resulto el predominante, con mayor frecuencia en el rango de edad comprendido entre los 7 y 12 meses. Las glándulas suprarrenales fueron los órganos más afectados.

La manifestación clínica más destacada es la masa abdominal palpable, los estadios más frecuentes observados resultaron el I y IV-S, en los que la BAAF fue el método predominantemente utilizado para el diagnóstico histológico definitivo, lográndose la resección completa en la mayoría de los casos.

A pesar que la cirugía fue la responsable de la mayor parte de las complicaciones presentadas el índice de mortalidad fue bajo.

REFERENCIAS

1. Brodeur GM. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*.2003;3:203-16.
2. Haase GM, LaQuaglia MP. *Neuroblastoma*. En: Ziegler M, Aziz khan RG, Weber TR (eds). *Operative Pediatric Surgery*. New York: McGraw-Hill; 2003:1181-91.
3. Castel Sánchez V. Neuroblastoma en niños menores de 1 año. *Anales Españoles de Pediatría*.1997;47(6):584-90.
4. López-Aguilar E, Cerecedo-Díaz F, Rivera-Márquez H, Váldez-Sánchez M, Sepúlveda-Vildósola AC, Delgado-Huerta S et al. Neuroblastoma: factores pronósticos y sobrevida. Experiencia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx*.2003;139(3):209-14.
5. Rostián CG, Jáuregui L, Broussain V, Garc K, Paulos A. Neuroblastoma: Forma de presentación y probabilidades de resección quirúrgica. *Rev Ped Elec (en línea)*.2005;2(2):16-20.
6. Grosfeld J.L. Neuroblastoma: A 1990 overview. *Pediatr Surg Int*.1991;6:9- 13.
7. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. New York: National Cancer Institute; 1999.
8. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba. La Habana: MINSAP; 2016. [citado 20 jun 2016] Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf.
9. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer*.1971;27:374-8.
10. Grosfeld JL. Neuroblastoma. En: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds). *Pediatric surgery*. St Luis: Mosby; 1998: 405-19.
11. Grosfeld J. Neuroblastoma. En: Puri P (ed). *Neonatal tumours*. London: Springer; 1996: 29-42.
12. Grosfeld JL, Baehner RL. Neuroblastoma: An analysis of 160 cases. *World J Surg*.1980;4:29-38.
13. Stone K, de Bruin GP, Esterheizer TM, Stefan C. Childhood cancer survival rates in two South African units. *S Afr Med J*. 2014;104(7):501-4.
14. Tan C, Sabai SM, Tin AS, Quah TC, Aung L. Neuroblastoma: experience from National University Health System, Singapore (1987-2008). *Singapore Med J*.2012;53(1):19-25.
15. Morosini F, Castiglioni M, Pagés C, Simón E, Zuccolo S, Silveira A et al. Neuroblastoma en niños menores de 18 meses. *Arch Pediatr Urug*.2013;84(2):84-90.
16. Carrillo D, Ibarra X, Cuevas M, De Barbieri F, Oyanedel R, Zavala A, Baquedano P. Causa infrecuente de hipertensión arterial en lactantes: neuroblastoma congénito quístico suprarrenal. Caso Clínico. *Rev Chil Pediatr*.2012;83(3):262-8.
17. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer*.1992;52:538-43.
18. De Ioris MA, Crocoli A, Contoli B, Garganese MC, Natali G, Tomás P et al. Local control in metastatic neuroblastoma en children over 1 year of age. *BMC Cancer*.2015;16(4):e1256. DOI: 10.1186/s12885-015-1082-7.
19. Flores SS, Ahumada H, Santana BL, González ML. Recién nacido con masa mediastinal: diagnóstico temprano. *Gac Med Méx*.2005;141(6): 535- 9.
20. Del Pozo H, Saieh C, Beresi V, Latorre JJ, Rajovic J. Neuroblastoma en la infancia. *Rev. Chilena de Pediatría*.1976;47(1):81-5.

21. Castel Sánchez V, Melero Moreno C, García-Miguel P, Navajas Gutiérrez A, Ruíz Jiménez JJ, Navarro Fos S et al. Neuroblastoma en niños menores de 1 año. *Anales Españoles de Pediatría*.1997;47(6):584-90.
22. Liu ZL, Xiao YH, Chen DX, Wang Z. The impact of gross total resection on survival in children with stage III-IV Neuroblastoma-study of clinical efficacy in 21 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.2014;18:2253-7.
23. Koivusalo AL, Pakarinen MP, Rintala RJ, Saarinen-Pihkala UM. Surgical treatment of Neuroblastoma: twenty-three years of experience at a single institution. *Surg Today*.2014;44(3):517-25.
24. Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Taguchi T. Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastoma: 20- year experience of a single institution. *Surg Today*.2012;42(3):220-4.
25. Von Scheinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg*.2002;12:402- 409.
26. Von Allmen D, Grupp S, Diller L, Marcus K, Ecklund K, Meyer J et al. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *J Pediatr Surg*.2005;40:936-41.
27. McGregor LM, Rao BN, Davidoff AM, Billups CA, Hongeng S, Santana VM et al. The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease: the St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer*.2005;104:2837- 46.
28. Fusaro F, Cecchetto G, Boglino C, Inserra A, Zanon GF, Giusti F, Dall'igna P. Measures to prevent renal impairment after resection of retroperitoneal neuroblastoma. *Pediatr Surg Int*.2002;18:388-91.